



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105025887 B

(45)授权公告日 2017.07.28

(21)申请号 201480011014.1

(22)申请日 2014.02.28

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105025887 A

(43)申请公布日 2015.11.04

(30)优先权数据
61/774161 2013.03.07 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.08.27

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2014/019266 2014.02.28

(87)PCT国际申请的公布数据
W02014/137778 EN 2014.09.12

(73)专利权人 陶氏环球技术有限责任公司
地址 美国密歇根州

(72)发明人 O·彼得曼 R·B·阿佩尔
M·布拉克哈根

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 吴培善 王国祥

(51)Int.Cl.
A61K 9/28(2006.01)
C08B 11/20(2006.01)
C08B 13/00(2006.01)

(56)对比文件
US 4226981 A, 1980.10.07, 说明书全文.
EP 0219426 A2, 1987.04.22, 说明书全文.
审查员 陈红霞

权利要求书1页 说明书18页

(54)发明名称

新颖极低粘度酯化纤维素醚

(57)摘要

酯化纤维素醚适用于制备包含药物的固体分散液,所述酯化纤维素醚包含(i)脂肪族单价酰基;或(ii)式-C(O)-R-COOA的基团,其中R为二价脂肪族或芳香族烃基并且A为氢或阳离子;或(iii)脂肪族单价酰基和式-C(O)-R-COOA的基团的组合,并且所述酯化纤维素醚具有a)在20℃下以所述酯化纤维素醚于0.43wt%NaOH水溶液中的2.0wt%溶液测量1.2到1.8mpa·s的粘度,或b)在20℃下以所述酯化纤维素醚于丙酮中的10wt%溶液测量高达5mPa·s的粘度,或c)所述粘度a)和b)的组合。

1. 一种酯化纤维素醚

其包含(i)脂肪族单价酰基;或(ii)式 $-C(O)-R-COOA$ 的基团,其中R为二价脂肪族或芳香族烃基并且A为氢或阳离子;或(iii)脂肪族单价酰基和式 $-C(O)-R-COOA$ 的基团的组合,

其中所述酯化纤维素醚具有在20℃下以所述酯化纤维素醚于丙酮中的10wt%溶液测量1.20到5mPa·s的粘度,

其中所述脂肪族单价酰基为乙酰基、丙酰基或丁酰基并且所述式 $-C(O)-R-COOA$ 的基团为 $-C(O)-CH_2-CH_2-COOA$ 、 $-C(O)-CH=CH-COOA$ 或 $-C(O)-C_6H_4-COOA$ 基团,

其中所述酯化纤维素醚的重均分子量 M_w 为10,000至130,000道尔顿,

其中所述酯化纤维素醚为羟基丙基甲基纤维素乙酸酯丁二酸酯。

2. 根据权利要求1所述的酯化纤维素醚,其具有a)在20℃下以所述酯化纤维素醚于0.43wt%NaOH水溶液中的2.0wt%溶液测量1.2到1.8mPa·s的粘度,或b)在20℃下以所述酯化纤维素醚于丙酮中的10wt%溶液测量1.20到5mPa·s的粘度。

3. 根据权利要求1所述的酯化纤维素醚,其具有在20℃下以所述酯化纤维素醚于丙酮中的10wt%溶液测量1.20到3mPa·s的粘度。

4. 根据权利要求1所述的酯化纤维素醚,其具有在20℃下以所述酯化纤维素醚于0.43wt%NaOH水溶液中的2.0wt%溶液测量的1.20到1.70mPa·s的粘度。

5. 一种组合物,其包含液体稀释剂和至少一种根据权利要求1到4中任一项所述的酯化纤维素醚。

6. 根据权利要求5所述的组合物,其另外包含至少一种活性成分和任选地一或多种佐剂。

7. 根据权利要求5所述的组合物,其包含以所述组合物的总重量计10到25%的至少一种酯化纤维素醚、70到89%的液体稀释剂以及1到15%的活性成分。

8. 一种固体分散液,其包含至少一种活性成分和至少一种根据权利要求1到4中任一项所述的酯化纤维素醚。

9. 根据权利要求8所述的固体分散液,其中所述固体分散液配制成片剂、丸剂、颗粒、微米粒子、胶囊的填充物或糊剂、乳膏、悬浮液或浆液。

10. 一种剂型,其包覆有至少一种根据权利要求1到4中任一项所述的酯化纤维素醚。

11. 一种胶囊壳,其包含至少一种根据权利要求1到4中任一项所述的酯化纤维素醚。

12. 一种制造权利要求1的酯化纤维素醚的方法,其中将在20℃下以2wt-%水溶液测量的粘度为1.2到1.8mPa·s的纤维素醚用(i)脂肪族单羧酸酐或(ii)二羧酸酐或(iii)脂肪族单羧酸酐和二羧酸酐的组合酯化。

13. 根据权利要求12所述的方法,其中根据权利要求1到4中任一项所述的酯化纤维素醚得以制造。

新颖极低粘度酯化纤维素醚

技术领域

[0001] 本发明涉及新颖酯化纤维素醚,活性成分在此类酯化纤维素醚中的固体分散液,以及包含此类酯化纤维素醚的液体组合物、经包覆剂型以及胶囊。

背景技术

[0002] 纤维素醚的酯、其用途和其制备方法在所属领域中是一般已知的。制备纤维素醚-酯的已知方法包括使纤维素醚与脂肪族单羧酸酐或二羧酸酐或其组合反应,例如如美国专利第4,226,981号和第4,365,060号中所述。

[0003] 各种已知酯化纤维素醚适用作医药剂型的肠溶性聚合物,如甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟基丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、甲基纤维素丁二酸酯或羟基丙基甲基纤维素丁二酸酯。包覆有此类聚合物的剂型避免药物在酸性环境中失活或降解或防止药物刺激胃。美国专利第4,365,060号公开据称具有极佳肠溶性能的能肠溶胶囊。

[0004] 美国专利第5,776,501号传授水溶性纤维素醚的用法,以2重量%水溶液测定,所述水溶性纤维素醚的粘度是3到10cp (mPa · s)。如果粘度小于3cp,那么最终所获得的用于固体肠溶性医药制剂的涂层膜强度不足,而如果其超过10cp,那么在将其溶解在溶剂中以执行取代反应时观察到的粘度变得极高。

[0005] 美国专利申请公开案第2004/0152886号公开羟基丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯的制造,其用以2wt.%水溶液测量粘度为3到20cp的羟基丙基甲基纤维素作为起始物质。

[0006] 国际专利申请案W0 2005/115330和W0 2011/159626公开羟基丙基甲基纤维素乙酸酯丁二酸酯(HPMCAS)的制备。推荐表观粘度是2.4到3.6cp的HPMC作为起始物质。或者,推荐600到60,000道尔顿、优选地3000到50,000道尔顿、更优选地6,000到30,000道尔顿的HPMC起始物质。根据基尔里[基尔里;碳水化合物聚合物,45(2001)293-303 (Keary, C.M.; Carbohydrate Polymers 45(2001)293-303),表7和表8],以2重量%水溶液测定,重量平均分子量为约85到100kDa的HPMC的粘度是约50mPa × s。

[0007] 大量当前已知药物在水中具有低溶解性,使得需要复杂技术来制备剂型。一种已知方法包括将此类药物与医药学上可接受的水溶性聚合物(如酯化纤维素醚)一起溶解于任选地与水掺合的有机溶剂中,且喷雾干燥所述溶液。酯化纤维素醚旨在降低药物的结晶度,从而使药物溶解所要的活化能减到最小,以及在药物分子周围建立亲水性条件,从而改良药物自身的溶解性以提高其生物可用性,即,摄取后个体对其的活体内吸收。

[0008] 不利的是,已知酯化纤维素醚通常不可以有效地用于喷雾干燥操作。当将已知酯化纤维素醚以高浓度溶解于有机溶剂中,如7到10重量%的浓度,并且将此类溶液与药物组合并且进行喷雾干燥时,所得溶液具有高粘度,难以喷雾干燥并且往往会堵塞喷雾干燥装置。当利用高度稀释的溶液时,必须将过高量的有机溶剂蒸发。当将酯化纤维素醚溶解于有机溶剂中并且用于包覆目的,如锭剂包覆时,出现类似问题。

[0009] 因此,极理想的是寻找可以有效地用于喷雾干燥和包覆方法的新颖酯化纤维素醚。尤其理想的是寻找适用于改善药物溶解性的此类新颖酯化纤维素醚。

发明内容

[0010] 本发明的一个方面为酯化纤维素醚,其包含(i)脂肪族单价酰基;或(ii)式 $-C(O)-R-COOA$ 的基团,其中R为二价脂肪族或芳香族烃基并且A为氢或阳离子;或(iii)脂肪族单价酰基和式 $-C(O)-R-COOA$ 的基团的组合,其中所述酯化纤维素醚具有a)在20℃下以酯化纤维素醚于0.43wt%NaOH水溶液中的2.0wt%溶液测量1.2到1.8mPa·s的粘度,或b)在20℃下以酯化纤维素醚于丙酮中的10wt%溶液测量高达5mPa·s的粘度,或c)粘度a)和b)的组合。

[0011] 本发明的另一方面是一种包含液体稀释剂和至少一种上述酯化纤维素醚的组合物。

[0012] 本发明的另一方面是一种至少一种活性成分于至少一种上述酯化纤维素醚中的固体分散液。

[0013] 本发明的另一方面是一种包覆有至少一种上述酯化纤维素醚的剂型。

[0014] 本发明的另一方面是一种包含至少一种上述酯化纤维素醚的胶囊壳。

[0015] 本发明的另一方面为一种制造酯化纤维素醚的方法,其中将在20℃下以2wt.-%溶液测量粘度为1.2到1.8mPa·s的纤维素醚用(i)脂肪族单羧酸酐或(ii)二羧酸酐或(iii)脂肪族单羧酸酐和二羧酸酐的组合酯化。

具体实施方式

[0016] 酯化纤维素醚具有如下纤维素主链,其具有在本发明的上下文中称为脱水葡萄糖单元的 β -1,4糖苷结合的D-吡喃葡萄糖重复单元。酯化纤维素醚较佳是酯化烷基纤维素、羟基烷基纤维素或羟基烷基烷基纤维素。这意味着在本发明的酯化纤维素醚中,脱水葡萄糖单元的羟基的至少一部分经烷氧基或羟基烷氧基或烷氧基与羟基烷氧基的组合取代。羟基烷氧基通常是羟基甲氧基、羟基乙氧基和/或羟基丙氧基。羟基乙氧基和/或羟基丙氧基是优选的。通常一或两个类别的羟基烷氧基存在于酯化纤维素醚中。优选地为存在单一类别的羟基烷氧基,更优选地为羟基丙氧基。烷氧基通常是甲氧基、乙氧基和/或丙氧基。甲氧基是优选的。以上所定义的酯化纤维素醚的说明性实例是酯化烷基纤维素,如酯化甲基纤维素、乙基纤维素以及丙基纤维素;酯化羟基烷基纤维素,如酯化羟基乙基纤维素、羟基丙基纤维素以及羟基丁基纤维素;以及酯化羟基烷基烷基纤维素,如酯化羟基乙基甲基纤维素、羟基甲基乙基纤维素、乙基羟基乙基纤维素、羟基丙基甲基纤维素、羟基丙基乙基纤维素、羟基丁基甲基纤维素以及羟基丁基乙基纤维素;以及具有两个或两个以上羟基烷基的物质,如酯化羟基乙基羟基丙基甲基纤维素。最优选地为酯化纤维素醚为酯化羟基烷基甲基纤维素,如羟基丙基甲基纤维素。

[0017] 脱水葡萄糖单元的羟基经羟基烷氧基取代的程度由羟基烷氧基的摩尔取代度MS(羟基烷氧基)表示。MS(羟基烷氧基)为酯化纤维素醚中每个脱水葡萄糖单元的羟基烷氧基的平均摩尔数。应了解,在羟基烷基化反应期间,键结到纤维素主链的羟基烷氧基的羟基可以进一步通过烷基化剂(例如甲基化剂)和/或羟基烷基化剂来醚化。对于脱水葡萄糖单元的同碳原子位置的多个连续羟基烷基化醚化反应产生侧链,其中多个羟基烷氧基通过醚键彼此共价键结,每个侧链作为整体形成纤维素主链的羟基烷氧基取代基。

[0018] 因此,在MS(羟基烷氧基)的情况下在提到羟基烷氧基时,术语“羟基烷氧基”必须

解释为羟基烷氧基取代基的构成单元,其包含单一羟基烷氧基或如上所述的侧链,其中两个或两个以上羟基烷氧基单元通过醚键结而彼此共价键结。在此定义内,羟基烷氧基取代基的末端羟基进一步烷基化或未烷基化并不重要;对于确定MS(羟烷氧基)包括烷基化与非烷基化的羟烷氧基取代基。本发明的酯化纤维素醚的羟基烷氧基摩尔取代度在0.05到1.00范围内,优选地0.08到0.90、更优选地0.12到0.70、最优选地0.15到0.60并且尤其0.21到0.50范围内。

[0019] 每脱水葡萄糖单元经烷氧基(如甲氧基)取代的羟基的平均数表示为烷氧基的取代度,DS(烷氧基)。在上文给出的DS的定义中,术语“经烷氧基取代的羟基”在本发明内解释为不仅包括直接键结到纤维素主链的碳原子的烷基化羟基,而且包括键结到纤维素主链的羟基烷氧基取代基的烷基化羟基。根据本发明的酯化纤维素醚的DS(烷氧基)优选地在1.0到2.5,更优选地在1.1到2.4,甚至更优选地在1.2到2.2,最优选地在1.6到2.05,并且尤其地在1.7到2.05范围内。

[0020] 酯化纤维素醚最优选地为酯化羟基丙基甲基纤维素,其DS(甲氧基)在上文对于DS(烷氧基)指定的范围内,并且其MS(羟基丙氧基)在上文对于MS(羟基烷氧基)指定的范围内。

[0021] 本发明的酯化纤维素醚具有(i)脂肪族单价酰基;或(ii)式 $-C(O)-R-COOA$ 的基团,其中R为二价脂肪族或芳香族烃基并且A为氢或阳离子;或(iii)脂肪族单价酰基和式 $-C(O)-R-COOA$ 的基团的组合。阳离子优选地为铵阳离子,如 NH_4 ,或碱金属离子,如钠或钾离子,更优选地为钠离子。最优选地,A为氢。

[0022] 脂肪族单价酰基优选地选自由以下基团组成的群组:乙酰基、丙酰基以及丁酰基,如正丁酰基或异丁酰基。

[0023] 优选的式 $-C(O)-R-COOA$ 的基团为

[0024] $-C(O)-CH_2-CH_2-COOA$,如 $-C(O)-CH_2-CH_2-COOH$ 或 $-C(O)-CH_2-CH_2-COO-Na^+$,

[0025] $-C(O)-CH=CH-COOA$,如 $-C(O)-CH=CH-COOH$ 或 $-C(O)-CH=CH-COO-Na^+$,或

[0026] $-C(O)-C_6H_4-COOA$,如 $-C(O)-C_6H_4-COOH$ 或 $-C(O)-C_6H_4-COO-Na^+$ 。

[0027] 在式 $-C(O)-C_6H_4-COOA$ 的基团中,羰基和羧酸基团优选地以邻位排列。

[0028] 优选的酯化纤维素醚为

[0029] i) HPMCXY,其中HPMC为羟基丙基甲基纤维素,X为A(乙酸酯),或X为B(丁酸酯)或X为Pr(丙酸酯),并且Y为S(丁二酸酯),或Y为P(邻苯二甲酸酯)或Y为M(顺丁烯二酸酯),如羟基丙基甲基纤维素乙酸酯邻苯二甲酸酯(HPMCAP)、羟基丙基甲基纤维素乙酸酯顺丁烯二酸酯(HPMCAM)或羟基丙基甲基纤维素乙酸酯丁二酸酯(HPMCAS),或

[0030] ii) 羟基丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)、羟基丙基纤维素乙酸酯丁二酸酯(HPCAS)、羟基丁基甲基纤维素丙酸酯丁二酸酯(HBMCPPrS)、羟基乙基羟基丙基纤维素丙酸酯丁二酸酯(HEHPCPrS);以及甲基纤维素乙酸酯丁二酸酯(MCAS)。

[0031] 羟基丙基甲基纤维素乙酸酯丁二酸酯(HPMCAS)为最优选的酯化纤维素醚。

[0032] 酯化纤维素醚的脂肪族单价酰基(如乙酰基、丙酰基或丁酰基)的取代度一般为0到1.75,优选地为0.05到1.50,更优选地为0.10到1.25,并且最优选地为0.20到1.00。

[0033] 酯化纤维素醚的式 $-C(O)-R-COOA$ 的基团(如丁二酰基)的取代度一般为0.05到1.6,优选地为0.05到1.30,更优选地为0.05到1.00,并且最优选地为0.10到0.70或甚至

0.10到0.60。

[0034] i) 脂肪族单价酰基的取代度与ii) 式-C(O)-R-COOA的基团的取代度的总和一般为0.05到2.0,优选地为0.10到1.4,更优选地为0.20到1.15,最优选地为0.30到1.10,并且尤其0.40到1.00。

[0035] 乙酸酯和丁二酸酯酯基的含量根据“羟丙甲纤维素乙酸酯丁二酸酯”,《美国药典和国家处方集》,NF 29,第1548-1550页(“Hypromellose Acetate Succinate”,United States Pharmacopeia and National Formulary,NF 29,pp.1548-1550)测定。报告值关于挥发物进行了校正(如在上述HPMCAS专论中的章节“干燥失重”中所述确定)。所述方法可以类似方式用于测定丙酰基、丁酰基、苯二甲酰基以及其它酯基的含量。

[0036] 酯化纤维素醚中醚基的含量以如对于“羟丙甲纤维素”,《美国药典和国家处方集》,USP 35,第3467-3469页(“Hypromellose”,United States Pharmacopeia and National Formulary,USP 35,pp 3467-3469)所述相同的方式测定。

[0037] 根据下式,将通过以上分析获得的醚和酯基的含量转化为个别取代基的DS和MS值。所述式可以类似方式用于测定其它纤维素醚酯的取代基的DS和MS。

纤维素主链%

$$= 100 - \left(MeO\% * \frac{M(OCH_3) - M(OH)}{M(OCH_3)} \right) \\ - \left(HPO\% * \frac{M(OCH_2CH(OH)CH_3) - M(OH)}{M(OCH_2CH(OH)CH_3)} \right) \\ - \left(乙酰基\% * \frac{M(COCH_3) - M(H)}{M(COCH_3)} \right) \\ - \left(丁二酰基\% * \frac{M(COC_2H_4COOH) - M(H)}{M(COC_2H_4COOH)} \right)$$

[0038]

$$DS(Me) = \frac{\frac{MeO\%}{M(OCH_3)}}{\frac{纤维素主链\%}{M(AGU)}} \quad MS(HP) = \frac{\frac{HPO\%}{M(HPO)}}{\frac{纤维素主链\%}{M(AGU)}} \\ DS(乙酰基) = \frac{\frac{乙酰基\%}{M(乙酰基)}}{\frac{纤维素主链\%}{M(AGU)}} \quad DS(丁二酰基) = \frac{\frac{丁二酰基\%}{M(丁二酰基)}}{\frac{纤维素主链\%}{M(AGU)}}$$

[0039] $M(MeO) = M(OCH_3) = 31.03Da$ $M(HPO) = M(OCH_2CH(OH)CH_3) = 75.09Da$

[0040] $M(乙酰基) = M(COCH_3)$ $M(丁二酰基) = M(COC_2H_4COOH) = 101.08Da$

[0041] $= 43.04Da$

[0042] $M(AGU) = 162.14Da$ $M(OH) = 17.008Da$ $M(H) = 1.008Da$

[0043] 按照惯例,重量百分比是以纤维素重复单元的总重量计(包括所有取代基)的平均重量百分比。甲氧基的含量根据甲氧基(即-OCH₃)的质量报告。羟基烷氧基的含量根据羟基烷氧基(即-O-亚烷基-OH)的质量报告;如羟基丙氧基(即-O-CH₂CH(CH₃)-OH)。脂肪族单价酰基的含量根据-C(O)-R₁的质量报告,其中R₁是单价脂族基,如乙酰基(-C(O)-CH₃)。式-C(O)-

R-COOH的基团的含量根据这一基团的质量(如丁二酰基(即-C(=O)-CH₂-CH₂-COOH)的质量)报告。

[0044] 在本发明的一个方面,在20℃下以酯化纤维素醚于0.43wt.-%水溶液中的2.0wt%溶液测量,酯化纤维素醚的粘度a)高达1.80mPa·s,优选地高达1.70mPa·s,更优选地高达1.60,甚至更优选地高达1.55mPa·s,并且最优选高达1.52mPa·s。在20℃下以酯化纤维素醚于0.43wt%水溶液中的2.0wt%溶液测量,酯化纤维素醚的粘度a)一般为1.20mPa·s或大于1.20mPa·s,通常为1.30mPa·s或大于1.30mPa·s,并且更通常为1.40mPa·s或大于1.40mPa·s。2.0重量%酯化纤维素醚溶液如“羟丙甲纤维素乙酸酯丁二酸酯”,《美国药典和国家处方集》,NF 29,第1548-1550页(“Hypromellose Acetate Succinate”,United States Pharmacopeia and National Formulary,NF 29,pp.1548-1550)所述制备,接着根据DIN 51562-1:1999-01(1999年1月)进行厄布洛德粘度量测。已发现酯化纤维素醚在0.43重量%NaOH水溶液中的粘度与适用作制造酯化纤维素醚的起始物质的纤维素醚的粘度极类似。

[0045] 在本发明的另一方面中,在20℃下以酯化纤维素醚于丙酮中的10wt%溶液测量,酯化纤维素醚的粘度b)仅高达5.0mPa·s,优选地仅高达4.0mPa·s,并且和更优选地仅高达3.0mPa·s。在20℃下以酯化纤维素醚于丙酮中的10wt%溶液测量,本发明的酯化纤维素醚的粘度通常为1.20mPa·s或大于1.20mPa·s,更通常为1.65mPa·s或大于1.65mPa·s,并且最通常为1.80mPa·s或大于1.80mPa·s。以10wt%丙酮溶液测量,这一本发明实施例的酯化纤维素醚的粘度b)低于已知于丙酮中的酯化纤维素醚的粘度。当包含酯化纤维素醚的液体组合物经历喷雾干燥,例如用于制备包含活性成分和酯化纤维素醚的固体分散液时,这一极低粘度的酯化纤维素醚极有利。酯化纤维素醚于丙酮中的10wt%溶液可如进一步以下实例中所述来制备。

[0046] 令人惊奇地发现,当本发明的酯化纤维素醚具有在20℃下以酯化纤维素醚于0.43wt.-%NaOH水溶液中的2.0wt%溶液测量高达1.80mPa·s的上述粘度a)时,本发明的酯化纤维素醚通常具有在20℃下以酯化纤维素醚于丙酮中的10wt%溶液测量仅高达5.0mPa·s的上述粘度b)。因此,在本发明的优选方面,酯化纤维素醚具有如上所述粘度a)和b)的组合。然而,在20℃下以酯化纤维素醚于0.43wt.-%NaOH水溶液中的2.0wt%溶液测量上述粘度a)高达1.80mPa·s,但以10wt%丙酮中溶液测量粘度略高(例如粘度高达13mPa·s、或高达12mPa·s、或高达11mPa·s、或高达8.0mPa·s、或高达6.5mPa·s)的纤维素醚也在本发明的范围内。此外,在20℃下以酯化纤维素醚于丙酮中的10wt%溶液测量上述粘度b)仅高达5.0mPa·s,但在20℃下以酯化纤维素醚于0.43wt.-%NaOH水溶液中的2.0wt%溶液测量粘度略高(例如在20℃下以酯化纤维素醚于0.43wt.-%NaOH水溶液中的2.0wt%溶液测量粘度高达2.33mPa·s、或高达2.25mPa·s、或高达2.10mPa·s、或高达1.95mPa·s)的纤维素醚也在本发明的范围内。

[0047] 本发明的酯化纤维素醚的平均分子量取决于各种因素,如在20下以用于制备本发明的酯化纤维素醚的2.0wt%溶液测量的纤维素醚的粘度,和用于酯化反应的纤维素醚、稀释剂和催化剂之间的重量比,如下文更详细解释。

[0048] 酯化纤维素醚的重量平均分子量M_w一般为10,000到130,000道尔顿,或10,000到115,000道尔顿,或10,000到90,000道尔顿,或10,000到70,000道尔顿,或12,000到50,000

道尔顿。酯化纤维素醚的数量平均分子量 M_n 一般为5000到19,000道尔顿,或7000到18,000道尔顿,或8,000到15,000,或9,000到13,000道尔顿,和/或其 z 均分子量 M_z 一般为20,000到900,000道尔顿,或27,000道尔顿到500,000道尔顿。

[0049] M_w 、 M_n 以及 M_z 根据《医药和生物医学分析杂志》56 (2011) 743 (Pharmaceutical and Biomedical Analysis 56 (2011) 743) 使用40体积份乙腈与60体积份含有50mM NaH_2PO_4 和0.1M NaNO_3 的水性缓冲液的混合物作为流动相来测量。将流动相调节到pH 8.0。 M_w 、 M_n 以及 M_z 的量测更详细地描述于实例中。

[0050] 以下实例描述如何制备本发明的酯化纤维素醚。制造这些酯化纤维素醚的方法的一些方面以如下较通用的术语描述。

[0051] 本发明的酯化纤维素醚通常由纤维素醚制造,在20°C (+/-0.1°C) 下以2.0wt%水溶液测量,所述纤维素醚的粘度为1.20到1.80MPa·s,优选地为1.20到1.70MPa·s,更优选地为1.20到1.60mPa·s,甚至更优选地为1.20到1.55mPa·s,并且最优选地为1.20到1.52mPa·s。

[0052] 纤维素醚于水中的2.0重量%溶液依序根据《美国药典 (United States Pharmacopeia)》(USP 35,“羟丙甲纤维素 (Hypromellose)”,第3467-3469页) 和根据DIN 51562-1:1999-01 (1999年1月) 的厄布洛德粘度量测 (Ubbelohde viscosity measurement) 制备。用作起始物质的低粘度纤维素醚使得可以充分混溶用于制造酯化纤维素醚的反应混合物,从而得到均匀反应混合物。优选地使用如下纤维素醚,其具有上文进一步描述的类型醚基和醚基的取代度。上述纤维素醚和其制造描述于国际专利申请案W02009061821和W02009/061815中。

[0053] 使纤维素醚与 (i) 脂肪族单羧酸酐或 (ii) 二羧酸酐或 (iii) 脂肪族单羧酸酐和二羧酸酐的组合反应。优选的脂肪族单羧酸酐选自由以下物质组成的群组:乙酸酐、丁酸酐以及丙酸酐。优选的二羧酸酐选自由以下物质组成的群组:丁二酸酐、顺丁烯二酸酐以及邻苯二甲酸酐。如果组合使用二羧酸酐与脂肪族单羧酸酐,那么两种酸酐可以同时或一个接一个地引入到反应容器中。欲引入到反应容器中的每一酸酐的量取决于最终产物中欲获得的所要酯化度来确定,通常是脱水葡萄糖单元通过酯化产生的所要摩尔取代度的化学计算量的1到10倍。如果使用二羧酸的酸酐,那么二羧酸的酸酐与纤维素醚的脱水葡萄糖单元之间的摩尔比一般为0.1/1或大于0.1/1,并且优选地为0.13/1或大于0.13/1。二羧酸的酸酐与纤维素醚的脱水葡萄糖单元之间的摩尔比一般为1.5/1或小于1.5/1,并且优选地为1/1或小于1/1。如果使用单羧酸的酸酐,那么脂肪族单羧酸的酸酐与纤维素醚的脱水葡萄糖单元之间的摩尔比一般为0.9/1或大于0.9/1,并且优选地为1.0/1或大于1.0/1。脂肪族单羧酸的酸酐与纤维素醚的脱水葡萄糖单元之间的摩尔比一般为8/1或小于8/1,优选地为6/1或小于6/1,并且更优选地为4/1或小于4/1。本发明方法中所用的纤维素醚的脱水葡萄糖单元的摩尔数可以由用作起始物质纤维素醚的重量通过由DS (烷氧基) 和MS (羟基烷氧基) 计算经取代的脱水葡萄糖单元的平均分子量来确定。

[0054] 纤维素醚的酯化优选地在作为反应稀释剂的脂肪族羧酸 (如乙酸、丙酸或丁酸) 中进行。反应稀释剂可以包含在室温下为液体并且不与纤维素醚反应的少量其他溶剂或稀释剂,如芳香族或脂肪族溶剂,如苯、甲苯、1,4-二噁烷或四氢呋喃;或卤化 C_1 - C_3 衍生物,如二氯甲烷或二氯甲醚,但脂肪族羧酸的量以反应稀释剂的总重量计优选地为超过50%、更优

选地为至少75%并且甚至更优选地为至少90%。

[0055] 最优选地,反应稀释剂由脂肪族羧酸组成。因此,下文参考使用脂肪族羧酸作为反应稀释剂来描述酯化方法,但所述方法不限于此。

[0056] 已发现在20℃下以10wt%丙酮溶液测量的酯化纤维素醚的粘度可以被三个主要酯化反应参数影响:1. 用作起始物质的纤维素醚的粘度;2. 摩尔比[脂肪族羧酸/纤维素醚的脱水葡萄糖单元];以及3. 摩尔比[酯化催化剂/纤维素醚的脱水葡萄糖单元]。根据本文中的通用传授内容和实例中的更特定传授内容,所属领域的技术人员知晓如何选择这三个主要酯化反应参数以获得本发明的酯化纤维素醚。

[0057] 令人惊奇地,已发现当将在20℃下以2.0wt%水溶液测量粘度为1.20到1.80mPa·s的纤维素醚用作起始物质时,获得与如现有技术中所公开使用粘度为3mPa·s或大于3mPa·s的纤维素醚时相比以10wt%丙酮溶液测量的粘度显著降低的酯化纤维素醚,同时保持另一反应参数恒定。如实例和比较实例所示,鉴于用作起始物质的纤维素醚的粘度略低,可以预期丙酮中的粘度较低。

[0058] 适当摩尔比[脂肪族羧酸/纤维素醚的脱水葡萄糖单元]取决于用作起始物质的纤维素醚的粘度。当在20℃下以2.0wt%水溶液测量用作起始物质的纤维素醚的粘度为仅1.2-1.8mPa·s时,摩尔比[脂肪族羧酸/纤维素醚的脱水葡萄糖单元]可以低到1.5/1或大于1.5/1,通常为1.7/1或大于1.7/1,更通常为1.9/1或大于1.9/1,同时仍制备在20℃下以酯化纤维素醚于丙酮中的10wt%溶液测量的粘度仅高达5mPa·s的酯化纤维素醚。

[0059] 如果获得以10wt%丙酮溶液测量粘度过高的酯化纤维素醚,那么摩尔比[脂肪族羧酸/纤维素醚的脱水葡萄糖单元]应根据本发明的传授内容增加。

[0060] [脂肪族羧酸/纤维素醚的脱水葡萄糖单元]的上限对于获得本发明的酯化纤维素醚并不关键。然而,为获得通常所需的适当高的分子量,摩尔比[脂肪族羧酸/纤维素醚的脱水葡萄糖单元]优选地高达11.5/1.0或高达10.0/1.0或高达8.0/1.0。当其它反应参数保持恒定时,那么摩尔比[脂肪族羧酸/纤维素醚的脱水葡萄糖单元]越高,酯化纤维素醚的重量平均分子量越低。所属领域的技术人员期望,当酯化纤维素醚重量平均分子量增加时,酯化纤维素醚在丙酮中的粘度增加。然而,已极令人惊奇地发现,当在20℃下以2.0wt%水溶液测量粘度仅1.20到2.0mPa·s,更优选地为1.20到1.80mPa·s并且最优选地为1.20到1.60mPa·s的纤维素醚用作起始物质时,可以产生重量平均分子量高但于丙酮中粘度仍低的酯化纤维素醚。

[0061] 酯化反应一般在酯化催化剂存在下,优选地在碱金属羧酸盐(如乙酸钠或乙酸钾)存在下进行。摩尔比[碱金属羧酸盐/纤维素醚的脱水葡萄糖单元]一般为[0.4/1.0]到[3.8/1.0],并且优选地为[1.6/1.0]到[2.7/1.0]。在其它反应参数在指定范围中保持恒定时,摩尔比[碱金属羧酸盐/纤维素醚的脱水葡萄糖单元]越高,酯化纤维素醚的重量平均分子量一般越高。如果获得以10wt%丙酮溶液测量的粘度过高的酯化纤维素醚,那么摩尔比[碱金属羧酸盐/纤维素醚的脱水葡萄糖单元]应降低或摩尔比[脂肪族羧酸/纤维素醚的脱水葡萄糖单元]根据本发明传授内容应增加。

[0062] 一般在60℃到110℃下,优选地在70到100℃下加热反应混合物一段时间以足以完成反应,即通常2到25小时,更通常2到8小时。应该充分混合反应混合物以提供均匀反应混合物。酯化反应完成后,反应产物可以按已知方式从反应混合物沉淀,例如通过使其与大量

水接触,如美国专利第4,226,981号、国际专利申请案WO 2005/115330或欧洲专利申请案EP 0 219 426中所述。在本发明的优选实施例中,反应产物如2012年3月27日提交的美国临时申请案61/616207或其相应国际专利申请案PCT/US13/030394 (以W02013/148154公开) 中所述从反应混合物沉淀。

[0063] 本发明的另一方面是包含液体稀释剂和一或多种上述酯化纤维素醚的组合物。如本文所用,术语“液体稀释剂”是指在25℃和大气压下是液体的稀释剂。稀释剂可以是水或有机液体稀释剂或水与有机液体稀释剂的混合物。优选地,液体稀释剂的量足以向组合物提供足够流动性和加工性以用于所需用法(如喷雾干燥)或用于包覆目的。

[0064] 如本文所用,术语“有机液体稀释剂”是指有机溶剂或两种或两种以上有机溶剂的混合物。优选的有机液体稀释剂为具有一或多个杂原子(如氧、氮或卤素(如氯))的极性有机溶剂。更优选的有机液体稀释剂为醇,例如多官能醇,如丙三醇,或优选地为单官能醇,如甲醇、乙醇、异丙醇或正丙醇;醚,如四氢呋喃;酮,如丙酮、甲基乙基酮或甲基异丁基酮;乙酸酯,如乙酸乙酯;卤化烃,如二氯甲烷;或腈,如乙腈。

[0065] 在一个实施例中,本发明的组合物包含单独或与少量水混合的有机稀释剂作为液体稀释剂。在此实施例中,以有机液体稀释剂和水的总重量计,本发明的组合物优选地包含超过50、更优选地至少65、并且最优选地至少75重量%的有机液体稀释剂,并且优选地少于50、更优选地至多35、并且最优选地至多25重量%的水。本发明的此实施例在本发明包含具有不良水溶性的活性成分时尤其适用。

[0066] 在另一实施例中,本发明的组合物包含单独或与少量如上所述有机液体稀释剂混合的水作为液体稀释剂。在此实施例中,以有机液体稀释剂和水的总重量计,本发明的组合物优选地包含至少50、更优选地至少65、并且最优选地至少75重量%水,以及优选地至多50、更优选地至多35并且最优选地至多25重量%的有机液体稀释剂。本发明的这一实施例尤其适用于由包含本发明的酯化纤维素醚的水性组合物提供包衣或胶囊。在制备水溶液时,优选式-C(O)-R-COOA的基团的至少一部分为其盐形式。

[0067] 包含液体稀释剂和一或多种上述酯化纤维素醚的本发明的组合物适用作活性成分的赋形剂系统,并且尤其适用作制备活性成分的赋形剂系统的中间物,其中活性成分如肥料、除草剂或杀虫剂,或生物活性成分,如维生素、草药和矿物补充剂以及药物。因此,本发明的组合物优选包含一或多种活性成分,最优选地一或多种药物。术语“药物”是常规的,其表示在投与动物、尤其人类时具有有益的预防和/或治疗特性的化合物。优选地,药物为“低溶解性药物”,是指在生理学上相关的pH值(例如pH 1-8)下药物具有约0.5mg/ml或小于0.5mg/ml的水溶性。本发明在药物的水溶性降低时较为适用。因此,本发明的组合物优选地用于水溶性小于0.1mg/mL或小于0.05mg/mL或小于0.02mg/mL或甚至小于0.01mg/mL的低溶解性药物,其中水溶性(mg/mL)是在任何生理学相关的水溶液(例如pH值为1到8的生理学相关水溶液,包括USP模拟胃和肠缓冲液)中观察到的最小值。为了得益于本发明,活性成分不一定是低溶解性活性成分,但低溶解性活性成分代表适用于本发明的优选类别。在所使用环境中展现可观水溶性的活性成分的水溶性可能高达1到2mg/mL,或甚至高达20到40mg/mL。适用的低溶解性药物列于国际专利申请案WO 2005/115330,第17-22页中。

[0068] 本发明的液体组合物以组合物的总重量计优选地包含1到40%、更优选地5到35%、甚至更优选地7到30%,并且最优选地10到25%的至少一种如上所述酯化纤维素醚;

40到99%、更优选地50到94.9%、甚至更优选地65到92.5%并且最优选地70到89%的上文另外描述的液体稀释剂;以及0到40%、更优选地0.1到40%、甚至更优选地0.5到25%并且最优选地1到15%的活性成分。在20℃下以10wt%丙酮溶液测量的酯化纤维素醚的低粘度使得可并入高浓度的酯化纤维素醚,即高比率的酯化纤维素醚与液体稀释剂,同时仍提供液体组合物的适当低粘度。这可以以两种方式使用来制造活性成分在酯化纤维素醚中的固体分散液:1.酯化纤维素醚/活性成分的比率保持与在已知更稀组合物中相同。在这种情形下,较高浓度的酯化纤维素醚也使液体组合物中活性成分的浓度较高,并且,因此在制造固体分散液中使活性成分的产量增加,同时维持活性成分的稳定。2.或者,仅液体组合物中酯化纤维素醚的浓度提高,但活性成分的浓度不提高。由此得到较高的酯化纤维素醚/活性成分比率,从而使去除液体稀释剂后酯化纤维素醚的基质中的活性成分的稳定改良而不会降低活性成分的产量。这是指配制者可以在液体配制物中较高含量的酯化纤维素醚下操作-而无需降低活性成分的含量-以使活性成分在固体剂型中的非晶形态的稳定增强。本发明的酯化纤维素醚使得液体组合物中活性成分的负载量较高,同时在制备固体分散液中仍获得适当高的产量。如W02004/014342,第13页,最后一段中所提议,不必制造半有序分散液替代非晶形分散液来获得较高活性成分产量。

[0069] 在本发明的一个方面中,包含至少一种如上所述酯化纤维素醚、一或多种活性成分和任选地一或多种佐剂的组合物可以液体形式,例如悬浮液、浆液、可喷雾组合物或糖浆形式使用。液体组合物适用于例如经口、经眼、局部、经直肠或经鼻施用。液体稀释剂通常应该是药物学上可接受的,如乙醇或丙三醇,任选地如上所述与水混合。酯化纤维素醚在丙酮或另一种有机溶剂中的低粘度显著改善液体组合物的处理,如其被倾倒或泵送的能力。

[0070] 在本发明的另一个方面,本发明的液体组合物用于制造固体分散液,其包含至少一种活性成分(如上文另外描述的药物)、至少一种如上所述酯化纤维素醚以及任选地一或多种佐剂。固体分散液通过从组合物去除液体稀释剂来制造。

[0071] 酯化纤维素醚在丙酮或另一种有机溶剂中的低粘度使得可向组合物中并入高浓度的酯化纤维素醚和因此高浓度的药物,同时仍维持液体组合物的适当低粘度。这在液体组合物用于包覆目的时或在包含酯化纤维素醚的液体组合物经受喷雾干燥(例如用于制备包含活性成分和酯化纤维素醚的固体分散液)时极有利于获得高产量。此外,可以通过喷雾干燥使用如上所述高比率的酯化纤维素醚与活性成分配制液体配制物。需要高比率的酯化纤维素醚与活性成分来维持难溶性活性成分的过饱和并且用于提高其生物可用性。

[0072] 一种从液体组合物去除液体稀释剂的方法为通过将所述液体组合物浇铸成膜或胶囊或通过将液体组合物涂覆到又可以包含活性成分的固体载体上。本发明的液体组合物用于包覆目的的用途是本发明的优选方面。

[0073] 制造固体分散液的优选方法是通过喷雾干燥。术语“喷雾干燥”指涉及使液体混合物破碎成小液滴(雾化),并且在存在自液滴蒸发溶剂的强驱动力的喷雾干燥装置中从混合物快速去除溶剂的方法。喷雾干燥方法和喷雾干燥设备一般描述于佩里的《化学工程手册》,第20-54页到第20-57页(第六版,1984年)(Perry's Chemical Engineers' Handbook, pages 20-54 to 20-57 (Sixth Edition 1984))中。关于喷雾干燥方法和设备的更多细节由马歇尔,“雾化和喷雾干燥”,50,《化学工程进展专著系列2》,(1954)(Marshall, "Atomization and Spray-Drying", 50 Chem.Eng.Prog.Monogr.Series 2(1954))和马斯

特,《喷雾干燥手册》(第四版,1985) (Masters, Spray Drying Handbook (Fourth Edition 1985)) 综述。适用的喷雾干燥方法描述于国际专利申请案W0 2005/115330,第34页,第7行-第35页,第25行中。或者,本发明的固体分散液可以通过如下步骤制备:i) 掺合a) 至少一种如上文所定义的酯化纤维素醚、b) 一或多种活性成分和c) 一或多种任选的添加剂,以及ii) 使掺合物经受挤压。如本文所用,术语“挤压”包括称为射出模制、熔融浇铸以及压缩模制的方法。挤压,优选地熔融挤压包含活性成分(如药物)的组合物的技术是已知的,并且由约尔格·布赖滕巴赫,熔融挤压:从方法到药物传递技术,《欧洲药剂学和生物药剂学杂志》,54 (2002) 107-117 (Joerg Breitenbach, Melt extrusion: from process to drug delivery technology, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 54 (2002) 107-117) 描述或描述于欧洲专利申请案EP 0 872 233中。本发明的固体分散液以如上所述酯化纤维素醚a) 和活性成分b) 的总重量计优选地包含20到99.9%、更优选地30到98%并且最优选地60到95%的如上所述酯化纤维素醚a), 以及优选地0.1到80%、更优选地2到70%并且最优选地5到40%的活性成分b)。以固体分散液的总重量计,酯化纤维素醚a) 与活性成分b) 的组合量优选地为至少70%,更优选地至少80%并且最优选地至少90%。剩余量(如果存在的话)由一或多种如下所述佐剂c) 组成。固体分散液可以包含一或多种酯化纤维素醚a)、一或多种活性成分b) 以及任选地一或多种佐剂c), 然而其总量一般在上述范围内。

[0074] 在至少一种酯化纤维素醚中包含至少一种活性成分的固体分散液形成后,可以使用若干加工操作来促进将分散液并入到剂型中。这些加工操作包括干燥、造粒以及研磨。在固体分散液中包括任选的佐剂可能适用于将组合物配制成剂型。本发明的固体分散液可以为各种形式,如丝束、丸粒、颗粒、丸剂、片剂、囊片、微米粒子、胶囊或射出模制胶囊的填充物,或粉末、膜、糊剂、乳膏、悬浮液或浆液形式。

[0075] 以剂型的总重量计,剂型中活性成分的量一般是至少0.1%、优选地至少1%、更优选地至少3%、最优选地至少5%并且一般高达70%、优选地高达50%、更优选地高达30%、最优选地高达25%。

[0076] 在本发明的另一个方面,包含液体稀释剂和一或多种上述酯化纤维素醚的本发明的组合物可以用于包覆剂型,如片剂、颗粒、丸粒、囊片、糖锭、栓剂、阴道栓剂或可植入剂型以形成经包覆组合物。如果本发明的组合物包含活性成分(如药物),那么可以实现药物分层,即剂型和包衣可以包含用于不同最终用途和/或具有不同释放动力学的不同活性成分。

[0077] 在本发明的另一个方面,包含液体稀释剂和一或多种上述酯化纤维素醚的本发明的组合物可以用于在包含使液体组合物与浸渍销接触的步骤的方法中制造胶囊。

[0078] 本发明的液体组合物和固体分散液可以另外包含任选的添加剂,如着色剂、颜料、遮光剂、风味和口味改良剂、抗氧化剂以及其任何组合。任选的添加剂优选地为药物学上可接受的。一或多种任选的佐剂的适用量和类型在所属领域中通常是已知的,并且取决于本发明的液体组合物或固体分散液的既定最终用途。

[0079] 现在在以下实例中详细描述本发明的一些实施例。

[0080] 实例

[0081] 除非另外提及,否则所有份数和百分比都以重量计。在实例中,使用以下测试程序。

[0082] 羟基丙基甲基纤维素 (HPMC) 样品的粘度

[0083] HPMC样品的粘度在 $20^{\circ}\text{C} \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ 下以2.0重量%水溶液形式测量。2.0重量%HPMC水溶液根据《美国药典 (United States Pharmacopeia)》(USP 35, “羟丙甲纤维素 (Hypromellose)”, 第3467–3469页) 制备, 接着根据DIN 51562-1:1999-01 (1999年1月) 进行厄布洛德粘度量测。

[0084] 羟基丙基甲基纤维素乙酸酯丁二酸酯 (HPMCAS) 的粘度

[0085] HPMCAS于0.43wt%NaOH水溶液中的2.0重量%溶液如“羟丙甲纤维素乙酸酯丁二酸酯,《美国药典和国家处方集》,NF 29,第1548–1550页 (Hypromellose Acetate Succinate,United States Pharmacopeia and National Formulary,NF 29,pp.1548–1550)”所述制备,随后在 20°C 下根据DIN 51562-1:1999-01 (1999年1月) 进行厄布洛德粘度量测。

[0086] 酯化纤维素醚于丙酮中的10wt%溶液通过如下步骤制备,首先根据“羟丙甲纤维素乙酸酯丁二酸酯,《美国药典和国家处方集》,NF 29,第1548–1550页 (Hypromellose Acetate Succinate,United States Pharmacopeia and National Formulary,NF 29, pp.1548–1550)”测定HPMCAS的干燥失重。随后在室温下将以干燥重量计10.00gHPMCAS与100g丙酮在剧烈搅拌下混合。将混合物在辊式混合器上辊压约24小时。使用米佳夫 (Megafuge) 1.0离心机 (可购自德国贺利氏控股 (Heraeus Holding GmbH, Germany)) 在2000rpm下离心溶液3分钟,随后在 20°C 下根据DIN 51562-1:1999-01 (1999年1月) 进行厄布洛德粘度量测。

[0087] HPMCAS的醚基和酯基的含量

[0088] 酯化纤维素醚中醚基的含量以如对于“羟丙甲纤维素”,《美国药典和国家处方集》,USP 35,第3467–3469页 (“Hypromellose”,United States Pharmacopeia and National Formulary,USP 35,pp 3467–3469) 所述相同的方式确定。

[0089] 根据羟丙甲纤维素乙酸酯丁二酸酯,《美国药典和国家处方集》,NF 29,第1548–1550页 (Hypromellose Acetate Succinate,United States Pharmacopeia and National Formulary,NF 29,pp.1548–1550) 确定用乙酰基 ($-\text{CO}-\text{CH}_3$) 进行的酯取代和用丁二酰基 ($-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$) 进行的酯取代将酯取代的报告值针对挥发物进行校正 (如在上述HPMCAS专论中的章节“干燥失重”中所述确定)。

[0090] 确定HPMCAS的 M_w 、 M_n 以及 M_z

[0091] 除非另外说明,否则 M_w 、 M_n 以及 M_z 根据《医药和生物医学分析杂志》,56 (2011) 743 (Pharmaceutical and Biomedical Analysis 56 (2011) 743) 测量。流动相为40体积份乙腈和60体积份含有50mM NaH_2PO_4 和0.1M NaNO_3 的缓冲液水溶液的混合物。将流动相调节到pH 8.0。经由0.45 μm 孔径的针筒过滤器将纤维素醚酯溶液过滤到HPLC小瓶中。

[0092] 更特定言之,所用化学品和溶剂为:

[0093] 聚氧化乙烯标准材料 (简称为PEOX 20K和PEOX 30K) 购自加利福尼亚州帕洛阿尔托市安捷伦技术公司 (Agilent Technologies, Inc. Palo Alto, CA), 目录号PL2083-1005和PL2083-2005。

[0094] 乙腈 (HPLC级 $\geq 99.9\%$, 曲马索普拉斯 (CHROMASOL plus)), 目录号34998; 氢氧化钠 (半导体级, 99.99%, 以痕量金属计), 目录号306576; 水 (HPLC级, 曲马索乌普拉斯 (CHROMASOLV Plus)) 目录号34877; 以及硝酸钠 (99.995%, 以痕量金属计) 目录号229938购

自瑞士西格玛-奥德里奇公司 (Sigma-Aldrich, Switzerland)。

[0095] 磷酸二氢钠 ($\geq 99.999\%$, 崔斯力特 (TraceSelect)) 目录号 71492 购自瑞士福鲁卡公司 (FLUKA, Switzerland)。

[0096] PEOX20K 的 5mg/mL 标准化溶液、PEOX30K 的 2mg/mL 标准溶液和 HPMCAS 的 2mg/mL 样品溶液通过向小瓶中添加称量量的聚合物并将其用测量体积的流动相溶解来制备。在室温下在使用涂布有 PTFE 的磁力搅拌棒搅拌下使所有溶液在加盖小瓶中溶解 24 小时。

[0097] 经由 $0.02\mu\text{m}$ 孔径和 25mm 直径的针筒过滤器 (沃特曼阿拉特 (Whatman Anotop) 25, 目录号 6809-2002) 沃特曼 (Whatman) 将标准化溶液 (PEOX 20k, 单一制剂, N) 和标准溶液 (PEOX30K, 双制剂, S1 和 S2) 过滤到 HPLC 小瓶中。

[0098] 将测试样品溶液 (HPMCAS, 制备两份, T1、T2) 和实验室标准物 (HPMCAS, 单一制剂, LS) 经由 $0.45\mu\text{m}$ 孔径的针筒过滤器 (尼龙, 例如艾克迪克 (Acrodisc) 13mm VWR 目录号 514-4010) 过滤到 HPLC 小瓶中。

[0099] 色谱条件和运行工序如陈等人;《医药和生物医学分析杂志》, 56 (2011) 743-748 (Chen, R. et al.; Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 56 (2011) 743-748) 所描述进行。SEC-MALLS 仪器装备包括 HP1100 系统 (来自加利福尼亚州帕洛阿尔托市安捷伦技术公司 (Agilent Technologies, Inc. Palo Alto, CA)); 道恩公司 (DAWN) 海莱士 (Heleos) II 18 角度激光散射检测器和光学实验室 (OPTILAB) 雷克斯 (rex) 折射率检测器, 两者都来自加利福尼亚州圣巴巴拉市怀亚特技术公司 (Wyatt Technologies, Inc. Santa Barbara, CA)。分析型尺寸排阻管柱 (TSK-GEL® GMPWXL, $300 \times 7.8\text{mm}$) 购自东曹生物科学公司 (Tosoh Bioscience)。奥普提拉公司和道恩公司的产品都在 35°C 下操作。分析型 SEC 管柱在室温 ($24 \pm 5^\circ\text{C}$) 下操作。流动相是 40 体积份乙腈和 60 体积份含有 50mM NaH_2PO_4 和 0.1M NaNO_3 的缓冲液缓冲液的混合物, 其如下制备:

[0100] 缓冲液水溶液: 在洁净的 2L 玻璃瓶中, 在搅拌下将 7.20g 磷酸二氢钠和 10.2g 硝酸钠添加到 1.2L 纯化水中直到溶解为止。

[0101] 流动相: 将 800mL 乙腈添加到 1.2L 如上制备的缓冲液水溶液中, 并搅拌直到获得良好混合物并且温度平衡到环境温度为止。

[0102] 用 10M NaOH 将流动相的 pH 值调节到 8.0, 并且经由 $0.2\mu\text{m}$ 尼龙膜过滤器过滤。流速为 $0.5\text{mL}/\text{min}$, 并进行在线脱气。注射体积是 $100\mu\text{L}$ 并且分析时间是 35 分钟。

[0103] 收集 MALLS 数据, 并且使用对于 HPMCAS 而言 $0.120\text{mL}/\text{g}$ 的 dn/dc 值 (折射率增量) 用怀亚特公司阿斯特拉软件 (版本 5.3.4.20) 处理。在分子量计算中不使用检测器第 1-4、17 和 18 号的光散射信号。代表性色谱运行工序如下所给: B、N、LS、S1 (5x)、S2、T1 (2x)、T2 (2x)、T3 (2x)、T4 (2x)、S2、T5 (2x) 等, S2、LS、W, 其中 B 表示空白注射的流动相, N1 表示标准化溶液; LS 表示实验室标准物 HPMCAS; S1 和 S2 分别表示标准溶液 1 和 2; T1、T2、T3、T4 以及 T5 表示测试样品溶液, 并且 W 表示注射水。(2x) 和 (5x) 表示注射相同溶液的次数。

[0104] 奥普提拉公司和道恩公司的产品根据制造商的推荐程序和频率定期校准。对于每个运行工序, 注射 $100\mu\text{L}$ 5mg/mL 聚氧化乙烯标准物 (PEOX20K) 来用于相对于 90° 检测器标准化所有角度光散射检测器。

[0105] 使用此单分散聚合物标准物也使得可以确定奥普提拉公司产品与道恩公司产品之间的体积延迟, 从而使得可以将光散射信号与折射率信号进行正确对准。这对于计算每

个数据片的重量平均分子量(Mw)是必需的。

[0106] 制造实例1到6的羟基丙基甲基纤维素乙酸酯丁二酸酯(HPMCAS)

[0107] 在充分搅拌下将以下表1中所列量的冰醋酸、乙酸酐、羟基丙基甲基纤维素(HPMC)、丁二酸酐和乙酸钠(无水)引入反应容器中,得到均匀反应混合物。HPMC具有以下表2中所列的甲氧基和羟基丙氧基取代度和在20℃下以2%水溶液形式测量的粘度。

[0108] 如以下表1中所列,在85℃下在搅拌下加热混合物3或3.5小时以实现酯化。在搅拌下将x L水添加到反应器中以使HPMCAS沉淀。从反应器移出沉淀的产物,并且通过使用在5200rpm下运行的超特拉斯(Ultra-Turrax)搅拌棒S50-G45施加高剪切混合而用y L水洗涤。洗涤分若干部分进行,其中具有中间过滤步骤以获得具有极高纯度的HPMCAS。应该洗涤HPMCAS产物并且过滤直到其粘度基本上恒定为止(在丙酮中的10wt.%溶液)。水的升数x和y列于以下表1中。最终过滤步骤后,在50℃下干燥产物过夜。

[0109] 制造比较实例A和B的HPMCAS

[0110] 根据比较实例A和B的HPMCAS的制造如实例1到6中进行,但其中改用如以下表2中所列的较高粘度的HPMC。HPMC可以美多秀(Methocel)E3 LV优质纤维素醚购自陶氏化学公司(The Dow Chemical Company)。

[0111] 制造比较实例C的HPMCAS

[0112] 根据比较实例C的HPMCAS的制造如实例1到6中进行,但其中改用如欧洲专利申请案EP 0219 426 A2的实例2中所公开的一定类型的HPMC和一定重量比率的冰醋酸、乙酸酐、HPMC、丁二酸酐以及乙酸钠(水无)。使用量列于以下表1中。

[0113] 在20℃下以2%水溶液测量,比较实例C中所用的HPMC的粘度为3.1mPa·s。HPMC含有9.3重量%的羟基丙氧基和约28.2重量%的甲氧基。这一HPMC可以美多秀E3 LV优质纤维素醚购自陶氏化学公司。

[0114] 在85℃下在搅拌下加热混合物3.5小时以实现酯化。

[0115] 在搅拌下将x L水添加到反应器中以使HPMCAS沉淀。从反应器移出沉淀的产物,并用y L水通过使用在5200rpm下运行的超特拉斯搅拌棒S50-G45施加高剪切混合来洗涤。水的数量x和y列于以下表1中。产物通过过滤分离并且在55℃下干燥12小时。

[0116] 比较实例C中所获得的乙酰基酯取代度%和丁二酰基酯取代度%与欧洲专利申请案EP 0219 426 A2的实例2中所揭示的那些明显不同。因此,重复比较实例C。重复的比较实例C中所获得的乙酰基酯取代度%和丁二酰基酯取代度%与第一比较实例C中实质上相同。表2中的结果展示比较实例C的两次操作的平均值。

[0117] 制造比较实例D和E的HPMCAS

[0118] 根据比较实例D和E的HPMCAS的制备如实例1到6中进行,但其中改用如国际专利申请案W0 2005/115330,第51和52页,聚合物1和3所揭示的一定重量比的冰醋酸、乙酸酐、HPMC、丁二酸酐以及乙酸钠(无水)。产物如国际专利申请案W0 2005/115330中所述获得、分离并且洗涤。使反应混合物在2.4L水中淬灭,从而使聚合物沉淀。再使用1L水仅完成实例D的沉淀。接着分离聚合物并用3×300mL水洗涤。接着将聚合物溶解于600mL丙酮中并且再次在2.4L水中沉淀。为了完成沉淀,再添加1L水。

[0119] 比较实例F到H

[0120] 如国际专利申请案W0 2011/159626第1页和第2页中所揭示,HPMCAS目前可购自信

越化学公司 (Shin-Etsu Chemical Co, Ltd.) (日本东京 (Tokyo, Japan)), 已知其商标名为 “AQOAT”。信越公司制造了具有不同取代基含量组合的三种等级的AQOAT聚合物以在各种pH值下提供肠保护: AS-L、AS-M和AS-H, 其通常后面跟着标示 “F” (用于表示精细) 或 “G”, 如AS-LF或AS-LG。其销售说明如下所列。

[0121] WO 2011/159626中所列的AQOAT聚合物的特性

[0122]

所分析的市售样品的标识: 比较实例	F	G	H
取代基内容	AQOAT 聚合物的公开组成 (wt%)		
	L 级	M 级	H 级
甲氧基	20.0-24.0	21.0-25.0	22.0-26.0
羟基丙氧基	5.0-9.0	5.0-9.0	6.0-10.0
乙酰基	5.0-9.0	7.0-11.0	10.0-14.0
丁二酰基	14.0-18.0	10-14	4.0-8.0

[0123] 市售材料的样品如上文进一步描述来分析。

[0124] 根据实例1-6和比较实例A-E制造的HPMCAS的特性和市售比较实例F到H的特性列于以下表2中。

[0125] 在以下表2中, 缩写具有以下含义:

[0126] $DS_M = DS$ (甲氧基): 甲氧基取代度;

[0127] $MS_{HP} = MS$ (羟基丙氧基): 羟基丙氧基的摩尔取代度;

[0128] DOS_{Ac} : 乙酰基的取代度;

[0129] DOS_s : 丁二酰基的取代度。

[0130] 表1

[0131]

表 1	HPMC*		HPM C, 2% 水溶液 的粘度 (mPa· s)	乙酸		丁二酸酐		乙酸酐		乙酸钠		在 85 ℃ 下 加 热	x L 水	y L 水
(比 较) 实 例	g	M ol		g	mol/ mol HPM C	g	mol/ mol HPM C	g	mol/ mol HPM C	g	mol/ mol HPM C	hou rs		
1	50. 0	0.2 5	1.5	113 .3	7.6	14. 0	0.57	65. 0	2.69	50. 0	2.47	3.5	0.6	1 2
2	50. 0	0.2 5	1.5	100 .0	6.7	14. 0	0.57	65. 0	2.69	50. 0	2.47	3.5	0.6	1 0
3	40. 0	0.2 0	1.5	74. 6	6.3	11. 2	0.57	52. 0	2.69	40. 0	2.47	3.5	0.6	1 0
4	215	1.0 6	1.5	231	3.6	35. 5	0.33	130 .2	1.25	86. 94	1.00	3.5	3.0 6	1 1
5	60	0.3	1.39	35	2.0	10. 13	0.34	37. 2	1.28	17. 4	0.72	3.5	0.8	2 7
6	60	0.3	1.39	30	1.7	10. 13	0.34	37. 2	1.28	17. 4	0.72	3.5	0.8	2 9
A	35. 0	0.1 7	2.25	38. 5	3.7	5.9 1	0.34	21. 7	1.28	14. 48	1.02	3.5	0.4 7	2 7
B	195 .0	0.9 7	3.1	442 .0	7.6	54. 6	0.57	253 .5	2.69	195 .0	2.47	3.5	1.8	3 5
C	200	0.9 6	3.1	600	10.2	50	0.51	76	0.78	160	1.97	3.5	2.4	1 1
D	80	0.4 0	3.1	420	17.7	18. 9	0.48	640 .2	16.53	40. 43	1.25	21. 75	参见 以上 比较 实例 D	
E	80	0.4 0	3.1	420	17.7	13. 2	0.33	432 .8	11.17	40. 43	1.25	21. 75		

[0132]

表 1	HPMC*		HPM C, 2% 水溶液 的粘度 (mPa· s)	乙酸		丁二酸酐		乙酸酐		乙酸钠		在 85 ℃ 下 加 热	x L 水	y L 水
(比 较) 实 例	g	M ol		g	mol/ mol HPM C	g	mol/ mol HPM C	g	mol/ mol HPM C	g	mol/ mol HPM C	hou rs		
													和 E	

[0133] *以干燥形式计算

[0134] 表2

[0135]

表2 (比较)实例	分子量(kDA)			10%丙酮溶液的粘度(mPa·s)	2% NaOH溶液的粘度(mPa·s)	醚取代度		酯取代度		醚取代度		酯取代度	
	M _n	M _w	M _z			甲氧基(%)	羟基-丙氧基, %	乙酰基(%)	丁二酰基(%)	DS _M	MS _{HP}	DOS _{Ac}	DO _{Ss}
1	9	14	28	1.79	1.46	23.3	7.0	9.6	12.9	1.9 ₇	0.24	0.58	0.33
2	9	15	29	2.05	1.43	23.4	7.0	9.7	13.1	1.9 ₉	0.25	0.59	0.34
3	9	14	28	1.86	1.44	23.3	7.0	9.8	13.2	1.9 ₈	0.25	0.60	0.34
4	11	24	75	1.97	1.60	23.1	7.8	10.0	11.3	1.9 ₃	0.27	0.60	0.29
5	10	41	185	1.81	1.49	22.7	7.7	9.8	12.3	1.9 ₁	0.27	0.59	0.32
6	12	11 ₂	863	2.41	1.49	22.7	7.7	10.2	11.6	1.9 ₀	0.27	0.62	0.30
A	20	80	403	15.1	2.18	24.4	7.2	7.9	10.9	1.9 ₆	0.24	0.46	0.27
B	36	13 ₉	154 ₀	37.4	2.61	22.7	7.5	11.0	12.1	1.9 ₄	0.26	0.68	0.32
C	26	65	329	16.6	2.89	22.9	7.3	5.7	16.0	1.9 ₁	0.25	0.34	0.41
D	23	51	462	12.8	2.86	22.3	7.4	11.7	11.7	1.9 ₀	0.26	0.72	0.31
E	22	54	115 ₈	13.5	2.86	22.6	7.1	12.6	9.1	1.8 ₇	0.24	0.75	0.23
F	33	15 ₃	889	27.7	3.0	22.5	7.0	8.1	14.7	1.9 ₀	0.24	0.49	0.38

[0136]

表2 (比较)实例	分子量(kDA)			10%丙酮溶液的粘度(mPa·s)	2% NaOH溶液的粘度(mPa·s)	醚取代度		酯取代度		醚取代度		酯取代度	
	M _n	M _w	M _z			甲氧基(%)	羟基-丙氧基, %	乙酰基(%)	丁二酰基(%)	DS _M	MS _{HP}	DOS _{Ac}	DO _{Ss}
G	27	11 ₄	654	22.9	2.94	23.1	7.3	9.3	10.6	1.8 ₈	0.24	0.54	0.26
H	29	13 ₇	821	29.8	2.89	23.6	7.2	11.6	7.9	1.9 ₀	0.24	0.67	0.19

[0137] 实例1-6说明本发明的酯化纤维素醚在20℃下以10wt%丙酮溶液测量的粘度极低。可以极有效地处理这些酯化纤维素醚于有机溶剂(如丙酮)中的溶液。举例来说,可以在喷雾干燥和包覆操作中获得高浓度酯化纤维素醚的极快速通过量。

[0138] 此外,令人惊奇地发现,可以提供具有以10wt%丙酮溶液测量的极低粘度的本发明的酯化纤维素醚,甚至本发明的酯化纤维素醚仍具有相对高分子量。无关于重量平均分子量而在丙酮中实现极低粘度提供巨大优势。酯化纤维素醚的分子量可以适于活性成分(如药物)的特定需要,而有机溶剂(如丙酮)中的酯化纤维素醚的有效处理不受影响。

[0139] 如比较实例A到H所示,以10wt%丙酮溶液测量,重量平均分子量增加通常致使粘度增加。所属领域的技术人员已知这些特性也略受乙酰基的百分比和丁二酰基百分比影响。

[0140] 比较实例A中冰醋酸、乙酸酐、HPMC、丁二酸酐以及乙酸钠(无水)的重量比对应于实例4中的那些重量比。比较实例B中的重量比对应于实例1中的那些重量比。实例1与比较实例B之间的比较和实例4与比较实例A之间的比较说明获得以10wt%丙酮溶液测量的较低的粘度,甚至用作起始物质的HPMC的粘度还不低,并且甚至反应物的摩尔比还保持恒定。

[0141] 纤维素醚对难溶性药物的水溶性的影响

[0142] 用不充分溶于水的药物灰黄霉素(Griseofulvin)和苯妥英(Phenytoin)测试实例3以及比较实例F-G的酯化纤维素醚维持水溶液中药物浓度处于过饱和程度的能力。

[0143] 灰黄霉素的水溶性为8.54mg/L,logP为2.2,T_m为220℃,T_g为85℃,且因此T_m/T_g=493°K/358°K=1.39。[冯涛等人;《药物科学杂志》;第97卷,第8期,2008,第3207-3221页(Feng,Tao et.al.;J.Pharm.Sci.;Vol.97,No.8,2008,pg 3207-3221)和库拉托洛,《药物研究》,第26卷,第6期,2009年6月,第1422页(W.Curatolo,Pharmaceutical Research,Vol.26,No.6,June 2009,pg 1422)]。灰黄霉素属于图谱T_m/T_g比对log P的第2组(《分子药理学(MOLECULAR PHARMACEUTICS)》,第5卷,第6期,第1018页的图14)。

[0144] 苯妥英的水溶性为32mg/L,logP为2.47,T_m为295℃,T_g为71℃,且因此T_m/T_g=568°K/344°K=1.65[弗雷森等人,《分子药理学》,第5卷,第6期,1003-1019(Friesen et al.,MOLECULAR PHARMACEUTICS VOL.5,NO.6,1003-1019)和库拉托洛,《药物研究》,第26卷,第6期,2009年6月,第1422页(W.Curatolo,Pharmaceutical Research,Vol.26,No.6,June 2009,pg 1422)]。苯妥英属于图谱T_m/T_g比对log P的第3组(《分子药理学(MOLECULAR PHARMACEUTICS)》,第5卷,第6期,2008,第1018页的图14)。

[0145] 使用帝肯150(Tecan 150)液体处置器将37℃下以下表3中所列举的酯化纤维素醚(950μl,3.16mg/L)于磷酸盐缓冲盐水(82mM氯化钠、20mM磷酸氢二钠、47mM磷酸二氢钾、0.5wt%模拟肠液粉末,pH 6.5)中的溶液机械地递送到加热到37℃的安置有铝96(8×12)孔板块的指定1mL小瓶中。在37℃下将有机药物溶液分配于包含以下表3中所列的酯化纤维素醚的磷酸盐缓冲盐水溶液上。有机药物溶液为a) 20g/L于二甲基甲酰胺中的灰黄霉素,50μL,最终最大药物为1000mg/L,或b) 20g/L于二甲基甲酰胺中的苯妥英,50μL,最终最大药物为1000mg/L。机器人以设定工序抽吸并且分配每一小瓶的液体约30秒以进行混合。在180分钟之后,在约3200x g(g=地球上的重力)下离心小瓶1min。将等分试样(30μl)转移到96孔盘中的甲醇(150μl)中,密封,短暂轻轻搅拌以混合,并且接着通过HPLC分析药物浓度。

[0146] 在对照运行中,如上所述用并不含有任何量的纤维素醚的磷酸盐缓冲盐水溶液进行实验。

[0147] 在以下表3中,列举不会在180分钟之后在离心时沉淀,但仍溶解于磷酸盐缓冲盐水溶液中的灰黄霉素和苯妥英的浓度(四个实验复本的平均值)。浓度的误差容限为约

10%。

[0148] 以下表3中的结果说明本发明的酯化纤维素醚能够使不充分水溶性药物于水溶液中的浓度维持于过饱和程度。表3中的数据进一步说明这一能力与类似的已知酯化纤维素醚的这一能力相当,甚至当本发明的酯化纤维素醚具有以10wt.%丙酮溶液测量明显较低的粘度和明显较低的重均分子量时仍如此。这一研究结果极出人意料并且说明本发明的酯化纤维素醚作为低水溶性的活性成分的赋形剂的巨大优势。本发明的酯化纤维素醚组合溶液中、尤其有机溶液中的易加工性和较高的维持不充分水溶性药物于水溶液中的浓度在过饱和程度的能力。

[0149] 表3

[0150]

(比较)实例	甲氧基(%)	羟基-丙氧基(%)	乙酰基(%)	丁二酰基(%)	2% NaOH溶液的粘度[mPa·s]	Mn[kDa]	Mw[kDa]	Mz[kDa]	10%丙酮溶液的粘度[mPa·s]	180 min时灰黄霉素浓度[mg/L]	180 min时苯妥英浓度[mg/L]
3	23.3	7.0	9.8	13.2	1.44	9	14	28	1.86	810	350
F	22.5	7.0	8.1	14.7	3.00	33	153	889	27.7	360	230
G	23.1	7.3	9.3	10.6	2.94	27	114	654	26.5	800	270
对照	--	--	--	--	--	--	--	--	--	128	65